

図1 経過図

に改善はみられなかった。立ち止まって顔前に手をかざしながら独語するなどの衝動的な行動も頻回にみられていた。X-3年、F病院に入院し約3年にわたって薬剤調節が行われるも、「何かが入り込んだまま取れないので、何もできない」と訴えて無為自閉な入院生活を送る状態が続いた。このため、X年8月、K大学精神科へclozapineの治験目的にて転入院となった。

症例経過、BPRSの推移を図1に示す。

【主な副作用】

1) 洞性頻脈：X年、clozapineの投与を開始し200 mg dayまで増量したところで出現した。 β blockerのpindolol併用投与にてコントロール

可能であった。Clozapine 100mg dayに減量した時点で一旦中止したが、140~150bpsと洞性頻脈が再発したためcarteololが投与された。嘔吐や体重減少が出現した際に副作用を疑ってcarteololを再度漸減したが、140bps台の頻脈となったため、 β 1 blockerのmetoprolol 80mg dayに変更して投与再開している。

2) 耐糖能異常：X+7年、食後2~3時間の血糖値が221mg dlと高値を呈したため、75gOGTT施行。その結果、insulinogenic index (Δ IIRI Δ PG) = 0.398 (>0.4)とインスリン追加分泌能の低下が軽度ながらみられた。HgbA1cは4%台で経過していたため、耐糖能異常として

2週間毎の随時血糖と1ヵ月毎のHgbA1cをチェックしながら、clozapine投与継続の上で経過観察可能であると判断した。なお、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance) は2.04 (~5) と正常範囲内であった。

3) 心嚢水貯留: X+6年のUCGにて極少量の心嚢水貯留が指摘された。心電図上の異常を伴わず、CPKも正常値であり、自覚症状も皆無であったため、心筋炎は否定された。UCGにて心嚢水の増加傾向がないことなどを循環器専門医と慎重に評価しながらclozapine投与継続の上で経過観察している。

【治療経過】

X年8月~12月 (入院・clozapine投与開始)。Clozapine 75mg dayとした頃より日中の眠気を訴えるようになる。200mg dayまで増量するが、体感幻覚の改善はみられず、眠気の訴えが増強したため100mg dayまで減量。その後、次第に行動の緩慢さが軽減し、自発的な発言が増して看護スタッフや他患との交流もみられるようになった。この傾向は外泊中の家族による観察でも確認された。外来での治療外提供が許可されたため、自宅退院となる。

X+1年~X+5年 (外来・K大学)。Clozapineは100mg dayで維持されていた。退院後は家事を手伝うようになり、趣味の野球観戦に出かけるなど活動性に改善がみられていた。X+4年8月頃より、家族や外来担当医との会話に際して顔前に手をかざしながら話すことがみられるようになった。

X+5年3月~現在 (外来・当院精神科)。後期Ⅱ相試験に移行するにあたって当院へ転院となる。面接時の緊張強く、顔前に手をかざして指の間から面接者を見ろという奇妙な姿が常にみられていた。理由を問うと「頭の中に入っているから辛い」と述べるのみでそれ以上の説明はできなかった。自宅で楽しみにしている野球中継を見ているときには出現しないなどの状況から、対人緊張場面で増強する衝動的行動と推測された。自宅での生活は、週に数回の買い物や散歩および外来通院以外は自宅にこもりきりで、自閉的に過ごして

いた。

X+7年頃からは、通院途上の駅や病院の検査室などで立ち止まったまましばらく動かないなどの行動途絶がみられるようになった。これらの症状に対してclozapineを徐々に300mg dayまで増量したが、改善は得られなかった。

X+8年4月、UCG上で少量ながら心嚢水が確認されたため、clozapineを300→200mg dayに減量したところ、自宅での行動途絶が増え、外出頻度が減って自発的に家事を手伝うこともなくなった。面接室入退出時にドアの前で立ち止まってしまうなど来院時の途絶症状もさらに増悪を認めた。Clozapine長期投与試験のプロトコール上で併用が認められているlorazepamやbromazepam等の抗不安薬を頓用または定時で併用するが、効果は認められなかった。このため、UCG再検して心嚢水の増加がないことを確認した上で、X+8年9月、clozapineを再び200→300mgに戻した。しかし、症状の改善は不十分で、自宅でも理由なく徘徊することが増え、口腔内に手指を突っ込みながら「早く線香を焚いてくれ」と苦しげな表情で母親に要求するなど新たな病的行動がみられるようになり、食事摂取量が減って体重も1~2kg月の割合で徐々に減少した。簡単な調理をした後にコンロの火を消し忘れる、外出時に財布を置き忘れるなど注意・集中困難による問題行動も出現した。このため、400mg dayまで増量したところ、摂食量は回復し注意障害による問題行動は消失したが、途絶症状に改善はみられなかった。このように、精神症状への効果が限定的であること、および軽微とはいえ副作用が存在することなどから、今後、どこまでclozapineの投与を継続するべきかについて慎重に検討している状況である。

Ⅲ. 考 察

本症例は、20歳代前半に体感幻覚にて発症し、従来型抗精神病薬による治療に反応せず無為自閉が目立つ生活を送るようになった。Clozapineによる治療でも体感幻覚そのものに改善はなかったが、困惑・緊張や途絶症状は一旦軽減し、その結

果、生活面や趣味の領域での活動が増加するなど自閉状態に改善を認めた。しかし、約5年の経過で徐々に症状の再燃を認め、これに対して clozapine を漸増するが反応は不十分であった。

Chlorpromazine や haloperidol などの従来型抗精神病薬に比べて、難治性の統合失調症に対する clozapine の優位性はほぼ確立された評価が得られている³⁾。その一方で、clozapine を十分量・十分期間使用した場合でも、約半数の患者で症状に改善が認められないことも報告されている⁴⁾。Clozapine の維持投与量は200~400mg day で、欧米では最大800~900mg day までは投与可能であるとされているが、アジア人は白人の約半分の投与量でほぼ同等の血中濃度が得られると報告されている⁵⁾。これによれば、本症例での投与量400mg day はほぼ上限に近い量であると考えられ、さらに心嚢水貯留・耐糖能異常などの副作用が存在するため、本症例ではこれ以上の増量は困難であると考えている。

このような clozapine 単剤による治療に抵抗性の統合失調症に対しては、増強療法の有効性を報告する研究がみられる。sulpiride⁶⁾ や risperidone⁷⁾ などのドーパミン D₂ レセプター遮断作用が強い抗精神病薬の併用や、SSRI の併用により clozapine の血中濃度が2倍~10倍上昇することを利用する方法などが代表的なものである。また、抗てんかん薬の lamotrigine はグルタミン酸の調節を介して clozapine との併用で効果を発揮するとされる⁸⁾。本症例では無効であったが、不安・焦燥の強いケースでは benzodiazepine 系抗不安薬の併用が奏効することがある。ただし、clozapine 投与初期の benzodiazepine との併用はせん妄や重度の低血圧、呼吸停止など重篤な副作用が出現することがあるので注意が必要である⁹⁾。さらに、症状の緊急度によっては ECT を併用するこ

とも選択肢の1つであり、安全に施行できるが、維持療法が課題である³⁾。

文 献

- 1) Faisal, I., Lindenmayer, J. P., Taintor, Z. et al. : Clozapine-benzodiazepine interactions. *J. Clin. Psychiatry*, 58 : 547-548, 1997.
- 2) Josiassen, R. C., Joseph, A., Kohegyi, E. et al. : Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 162 : 130-136, 2005.
- 3) Kales, H. C., Dequardo, J. R., Tandon, R. : Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 23 : 547-556, 1999.
- 4) Naber, D., Riedel, M., Klimke, A. et al. : Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 111 : 106-115, 2005.
- 5) Ng, C. H., Chong, S. A., Lambert, T. et al. : An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 20 : 163-168, 2005.
- 6) Shiloh, R., Zemishlany, Z., Aizenberg, D. et al. : Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Psychiatry*, 171 : 569-573, 1997.
- 7) Tiihonen, J., Hallikainen, T., Ryyanen, O. P. et al. : Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia : a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol. Psychiatry*, 54 : 1241-1248, 2003.
- 8) Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A. et al. : Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Psychiatry*, 156 : 990-999, 1999.



治療経過中に退行し, 復職プログラムと 集団精神療法が有効であった遷延うつ病の症例*

黒田裕子** 新垣 浩** 宮崎美里*** 正木秀和**
大島一成** 車地暁生** 西川 徹**

Key Words : prolonged depression, regression, programmed vocational rehabilitation, group psychotherapy

はじめに

一般にうつ病の多くは, アルゴリズムに基づく薬物療法, 電気けいれん療法などの生物学的治療によく反応し, 支持的精神療法の併用で改善する場合が多い。しかし, 実際の臨床場面では, うつの病像が遷延し難治性になった状態をしばしば経験する。本症例は, 休養と薬物療法, 修正型電気けいれん療法(mECT)により一応は症状が軽快したものの, 根本的な改善は得られず, 容易に不安, 焦燥感が高まることを繰り返した中年男性のうつ病の症例である。時に治療者が困惑するほどの退行を呈して治療に抵抗したが, 発症から2年を経て復職を果たすことができた。生物学的治療に加え, 復職プログラムと集団精神療法を積極的に試みたことが奏効したと思われる。以下に治療の過程を, 職場との連携, 精神療法的アプローチを中心に述べる。

症例提示

患者: 39歳, 男性。会社員(初診時)。

主訴: やる気が出ない, 気分が沈む, 眠れない, いらいらする(初診時)。

既往歴, 家族歴: 特記事項はない。

病前性格: 真面目, 頑固(本人), 几帳面, 神経質(妻)。

生活歴: 一人っ子として出生。厳格な両親で, とくに母親は幼少期から嫌がるのを叩いてでも勉強させ, 患者によると, 「楽しかった思い出がない」とのこと。小, 中, 高校と常に成績はトップであった。大学院を卒業後上京し, 大手メーカーに就職。支社の研究所に数年間勤務後, 本社の営業部に異動し, 同期のトップで営業部の業務部長に昇進した。趣味もなく仕事一筋の生活で, 職場では自分の主張を押し通して成果を上げることが多かった。妻とは共働きであったが, 家事は妻任せであった。現在, 妻, 2人の息子と4人暮らし。

現病歴: X-2年秋, 職場で上司と意見が衝突したことをきっかけに, 不眠, 抑うつ気分, いらいら感が出現, 自宅近くのクリニックを受診し

* A case of prolonged depression with regression in the clinical course on whom the vocational rehabilitation program and group psychotherapy were effective.

** Yuko KURODA, M.D., Hiroshi ARAKAKI, M.D., Hidekazu MASAKI, M.D., Kazunari OSHIMA, M.D., Akeo KURUMAJI, M.D., Ph.D. & Toru NISHIKAWA, M.D., Ph.D.: 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学分野[〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45]; Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Tokyo 113-8519, Japan.

*** Misato MIYAZAKI, M.A.: 東京医科歯科大学医学部附属病院精神科; Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University, Medical Hospital, Tokyo, Japan.

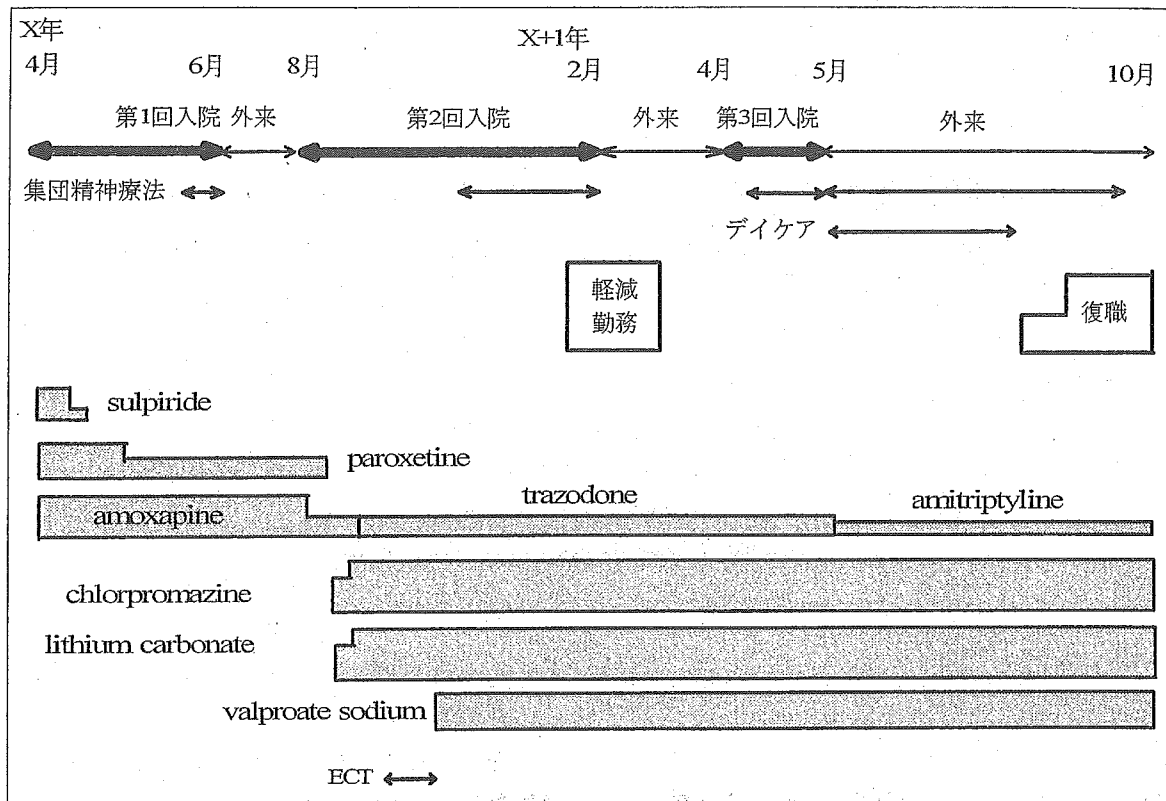


図1 治療経過

抗うつ薬を処方されるも改善しなかった。X—1年10月、営業から事務職に、課長待遇で移動の内示があった。「営業から外された」と挫折感が強く、「糸が切れたように」やる気が出なくなった。X年1月、一時的に本社から自宅近くの支社の研究所に移り、何とか勤務していた。X年2月、長年寝たきりであった父親が亡くなり、葬儀の場で親戚から「東京に出て親の介護もしないで」と非難された。以後次第に抑うつ気分、不安、焦燥が強まった。X年4月、仕事が手につかない状態が続き、妻が自分の勤務先の産業医に相談し、X年4月11日、当院外来を紹介初診した。初診時、本人より入院希望があり、X年4月16日に当科入院となった。入院時には前医のamoxapine 150mg, sulpiride 150mg, paroxetine 40mgを主剤とした処方方を継続した。

治療経過(図1)

1. 1回目入院

入院後まもなく、「入院して安心した」と語り、不安、焦燥感は軽減した。眠気の訴えがあったため、paroxetine 20mg, amoxapine 150mgに処

方を変更した。約1カ月後から、「会社のせいで病気になった」「両親が私を上を押し上げることしか考えていなかったことが、今の性格をつくった」などと、病気の原因を会社や生育史に帰するような訴えが続いた。同時に「自分の気持ちを話して整理する場が欲しい」との希望があり、入院集団精神療法に導入した(経過は後述)。

X年5月21日、職場の人事担当A氏、直属の上司B氏が来院し、患者、妻同席で面談を行った。会社側は好意的であったが、患者の方はやや攻撃的な態度で「会社にうつ病を理解してもらいたい」と語り、妻がとりなす場面があった。主治医からは、①退院後1カ月は自宅療養にする、②復職後の3~4週間は半日の軽減勤務にする、③自宅近くの支社の研究所への移動、の3点を要請し、会社側に検討してもらった。X年6月7日、人事担当A氏のみ来院し2回目の面談を行った。自宅療養と軽減勤務は認めるが、職場の移動は7月の会議で決めること、課長の職位は外す旨が伝えられ、患者もしぶしぶながら納得した。

退院後の1カ月は当院のデイケアに通うよう勧めたが、患者は無関心で、自宅療養について

不安を残したまま、X年6月12日に退院となった。

2. 第1回目退院後経過

自宅で日中することもなく過ごしていた。X年7月中旬、支社の研究所への移動の希望が結局適わなかったことで、再び抑うつ気分、不安、焦燥が強まり、希死念慮も出現し、X年8月4日、当科に2回目の入院となった。

3. 第2回目入院経過

「不安で一人ではられない」との訴えが続いた。抗うつ薬の賦活作用がかえって不安、焦燥を強めている可能性を考え、paroxetine 20mgを中止したところ、一時的に症状軽減した。しかし、すぐに「会社から誰も見舞いに来ない。もう必要とされていない」と焦燥が強まり、主治医に無断で会社側との面談をX年9月1日に設定し、「もう良くなった」と外泊を希望した。主治医が外泊を止めると、廊下に座り込んで「帰りたい」と泣いたりした。妻は毎日面会に訪れ、本人が取り乱しても穏やかに諭していた。Chlorpromazine 100mg, lithium 400mgを追加、amoxapine 150mgを漸減中止したところ、やや落ち着きを取り戻した。X年9月1日の面談は、人事担当のA氏、直属の上司のB氏、患者、妻、主治医の5者で行った。今度は会社が部署移動を確約したこと、ごく短時間のリハビリ的出勤も受け入れる旨を告げたことで、やや安心した様子であった。しかし、まもなく焦燥が強まり、lithiumを400mgから600mgに増量、chlorpromazineを100mgから150mgに増量、trazodone 75mgを追加したが、「つらい、何とかしてほしい」と子供のように泣きじゃくり、壁に頭を打ちついたりした。たえず棟内を歩き回って主治医を探すなど、苦悶感の強い状態が続いたため、患者、妻の同意を得て、X年9月29日からmECTを開始した。徐々に「気分がかなり楽になった」と症状改善を認め、全10回でmECTは終了した(X年10月30日)。しかし、mECT後も、「これまでは順調に出世していたのに」と急にふさぎこむことがあり、valproate sodium 400mgを追加し、やや情動安定した。会社へのわだかまりは続き、上司B氏の見舞いを、「苦手だから」と妻に断らせ、その一

方で「1日も早く復職したい」と訴えた。主治医から「上司を避けている状態では復職は無理」と告げ、まずは当院のデイケアへの参加を提案したが、復職に固執する状態が続いて、退院後の方針は決まらないままであった。X年12月から外泊を行ったが、自宅では落ち着いて過ごせていた。また、面会を断ったB氏に、電話で謝罪する姿もみられた。X+1年1月に入り、「2月の父親の命日までに治りたい。」と語り、退院を焦っているように思われた。そこで、病棟から数回出勤してやることを提案し、週2回2時間程度出勤し、書類整理などの軽作業を行った。出勤は順調に続けられ、退院後は週3回2時間ずつの出勤を行い、段階的に回数、時間を増やす計画を立てて、X+1年2月6日に退院とした。

4. 第2回退院後経過

退院後短時間の出勤は続けていたが、「単純作業でむなしく耐えられない」と訴え、なかなか回数、時間を増やせなかった。自宅では泣いて愚痴をこぼし、仕事上の妻の携帯に頻回にメールを送るなど、妻への依存が目立った。X+1年4月6日、出勤途中急に下痢を催し、トイレに間に合わず失禁したことでパニックを起こした。泣いて取り乱し、翌日(4月7日)も出勤前の妻を引き止めて離さず、同日外来を受診した。主治医から治療の仕切り直しのために短期の入院を勧め、同日、当科へ第3回目の入院となった。

5. 第3回入院後経過

入院当日からtrazodone 75mgを中止しamitriptyline 50mgを開始した。入院後まもなく落ち着いていたが、薬効よりも保護的な環境に入ったためと思われた。面談で主治医から「できるだけ支援はするが、貴方の不安を周囲が全面的に受け止めるやり方は続けられない」「まず家庭で落ち着いて過ごせなければ、職場復帰は進められない」と伝えた。患者は「甘えを指摘されてきつかった」と言いながらも、受け入れる姿勢をみせた。入院2週目からは退院後の生活プランを話し合い、出社の前段階としてデイケアに通うよう説得を続けた。やはり患者は「病気の人たちに混じるのが怖い」と拒否的であったが、次第に受け入

れるようになった。週3回はデイケア、週1回は外来集団精神療法に通う生活を1~2カ月続け、3週間ほどの半日勤務を経て全日勤務に復帰するという計画を立てた。

X+1年4月24日、人事担当のA氏、支社の研究所の上司のC氏、患者、妻、主治医の5者で面談を行った。前記の計画を提案したところ、会社側は今回も理解を示した。しかし、A氏が主治医にだけ、「本人が逃げる方へ逃げる方へと行っているようで心配です」と不安を示した。X+1年4月29日に退院とした。

6. 第3回退院後経過

退院後はデイケア、外来集団精神療法とも休まず通い、外来診察でも落ち着いていたが、自宅では「皆が病気を理解してくれないと治らない」などと子供たちの前でも泣くことがあり、主治医から「父親として最低限子供の前では取り乱さないこと」を繰り返し約束させた。月末になると「もう失敗できないと思うと怖い」と不安が強まり、休職を延長する状態が続いた。

X+1年8月3日、人事担当のA氏と患者との面談があり、A氏から以下の3点の提示があった。

①会社は成果主義で以前の実績は考慮されない。プライドを捨てて平社員として働く覚悟を持ってほしい。②来年6月までの傷病手当の期限が切れるまでに復職できなければ退職になる。③もう自分の気持ちの持ち方を変えるしかないのではないか。

その後の外来では「こんな話なら先生の立会いでしてほしかった」と言いつつも、「2年も休んでもくびにされなかったことで、以前の業績は評価されたと感謝している」「妻も息子たちも『お父さんは平社員でも働いていた方がいい』と言う。やるだけやってみる」と語り、以後は復職に向けて前向きな姿勢が続いた。X+1年8月末に、引き続き研究所への在籍の内示があったことを機に復職とし、3週間の半日勤務を経て全日勤務に復帰する予定を立てた。また、10月末までは、週1回欠勤として外来診察と並行して集団精神療法を継続した。以上のプランを主治医から上司に打診して受諾された。X+1年9月1日予定通り半日勤務に復帰した。業務内容は実験の助

手で、全日勤務に移行後も順調であった。X+1年10月末に集団精神療法は終了とし、外来診察も2週に1回とし、現在も休まず勤務を続けている。

7. 集団精神療法

集団精神療法の経過について簡単に述べる。当院では抑うつ状態の回復期の患者を対象に、入院および外来で力動的な小集団精神療法を行っている。定員は入院が7名、外来が10名、週1回60分、1クルールのセッションの回数は入院が5回、外来が10回である。主セラピスト(臨床心理士)、副セラピスト(入院は看護師、外来は医師)、記録者(研修医)、スーパーバイザー(医師)の治療チームが構成されている。参加前に主セラピストが個別面接を行い参加目標を明確にし、1クルール終了時に再び目標を確認する。

第1回入院時は、会社への怒り、厳格であった両親への恨みを語ることに終始し、患者に続いて、他のメンバーも発症の誘因となった対象への怒りを表出する傾向があった。最終セッションでは「これまでは仕事一筋だったが、家族を大切に生きるように発想を転換したい」と自分なりの目標を述べた。

第2回入院時はある程度症状が落ち着いた段階で導入したが、怒りの表出は少なくなり、「家族を第一に考えていきたいが、仕事へのプライドが捨てきれない」など現状が受容できない苦しみ語られた。相変わらず両親への恨みは語られたが、「父親の命日までに治りたい」と愛着を感じさせる発言も混じるようになった。

第2回退院後外来時は、引き続き「人の上に立って働いていたという自負が捨て切れない」苦しみ語られた。また、他の女性メンバーが娘との葛藤を語ると、「私も母を憎んでいたが、母を受け入れようとしないうちにも嫌いなものかもしれない」と迷いを口にするようになった。

第3回退院後外来時は、同時にデイケアにも参加しており、「デイケアは本当に有効なのか。遠回りしているのではないかと迷いを語り、他患に「デイケアでまず生活のリズムを作ることが近道」と励まされ考え込む場面があった。また、会社への怒りはほとんど表出されなくなり、「以前

は人を出し抜いても成功したいと思っていた」「人とうまくやれなかった」「妥協したり諦めることも必要だと気づいた」などと内省的な発言が増えた。途中復職を果たしたが、以後は「毎週これだけやれたと報告できるようにする」と楽しんで参加し、他患から「一本筋が通った感じ」と褒められ嬉しそうであった。家族関係の話になると、自分を支えてくれる妻への感謝を語り、「厳しかった両親を恨んでいたが、小さくなって死んでいった父親を思うと涙が出るし、一人になった母親が心配になる。今なら母親に歩み寄れる気がする」と語るまでになった。

考 察

1. 復職プログラムについて

患者が勤める会社は「うつ病に雇った社員の復職の前例がなく、産業医も経験がなく関与できない」とのことで、復職プログラムの提示は主治医に委ねられた。職場での人間関係のトラブルは、内部事情を知らない主治医には十分理解できなかったが、多分に感情的なものに思われた。笠原は、うつ病の場合「原則として元の職場」への復職を勧めている¹⁾が、遷延うつ病の場合は配置転換を勧める考え方も多い²⁾。広瀬は、「職場の人間関係、仕事の内容を発症の原因とみて、積極的に対策を講じた方が成功する」と述べている³⁾。患者は「会社のせいでうつ病になった」と述べたが、これは極端な認知であり、治療的には認知の修正が必要と思われた。しかし、患者の場合、認知の修正にはかなりの時間がかかり、職位降格した状態での現職復帰には耐えられないと思われたことから、積極的に配置転換を願い出た。

会社への病状説明では、主治医は患者の評価が下がることを恐れて弁護士的な立場をとりがちで、完全に正確な病状を伝えられなかったという反省が残った。また、無趣味で仕事一筋であった患者が終日自宅にいれば、結果は明白であったため、再三デイケアを勧めたが患者は拒否を続けた。これは復職への焦りと、病気を受容できないことの現れであったと思われた。会社側は「短時間のリハビリ的勤務でも受ける」といった理解の良さで、2回目の退院前には会社の

好意に甘えて短時間の入社プログラムを組むこととなった。また、最大限利用できる休職期間、傷病手当の給付期間などについて会社に尋ねたが明確な答えが得られず、「長期間保障されますから焦らずに」という返答であり、主治医も1カ月また1カ月と逐次休職期間を延長した時期があった。会社側の厚遇と、それに頼った形での主治医の計画が、患者の退行を助長したと思われる。こうした反省から3回目の入院では、会社はリハビリ施設でないこと、会社で働ける状況にならなければ復職はできないという原則を強調した。具体的にはMDA-JAPAN(うつ・気分障害協会)が復職の最低条件としてあげている、①8時間労働ができる耐久力があること、②一人で通勤ができること、③職場内に自分のできる仕事があること⁴⁾を提示し、ラッシュでの通勤と職場に一定時間いることを想定してデイケアを利用してもらい、多少の不調があっても休まないことを条件とした。

人事担当者からの「来年6月までに復職できなければ退職」といった通告については、やや唐突で主治医に連絡なくなされたが、結果的にこの通告が患者を退行から抜け出させるきっかけになった。患者を焦らせることは禁物であるが、本症例のような場合、「ここまでが限度」といった現実的な把握は重要であり、当初から会社側に「休職の最長期間と退職のリミットについて文書で明示してほしい」といった要請をするべきであったと思われた。

2. 精神療法について

当初患者は「育ってきた過程が原因の一つだから、そこから治していくことが必要」と訴え、主治医があまり取り合わない、苛立った様子を見せた。患者の語る生活史からは、甘えの葛藤を持ちながら刻苦勉励してきた様子がうたがわれた。順調に出世していた間は徹底的で責任感の強い執着性格が前面に出ていたが、会社での降格と父親の死という喪失体験を契機としたうつ病の発症以後は、執着性格に覆われて目立たなかった未熟で自己中心的な心性が表層化した。2回目の入院中にみせた病的退行は焦燥の強いうつ病の病像と捉え、症状の軽快とともに目立た

なくなることを期待した。しかし、mECTでうつ症状が一応の軽快をみた後も、依存退行的な状態は長く続いた。患者の「皆が病気を理解してくれない限り治らない」という言葉からは、依存的欲求と恨みの感情、喪失体験への固執、そう簡単に良くなるわけにはいかないという治療抵抗性の心理が強く感じとれた。広瀬はうつ病軽快期の「はなはだ厄介な徴候」として、「依存的となって、家族や治療者にまといつくヒステリー傾向とでもいうべき状態」をあげている³⁾が、患者の状態はそれに相当すると思われた。市橋は、依存攻撃性を強く表出するタイプの遷延うつ病には、部分的に境界例の治療原則を援用できると述べている⁵⁾。本症例では、精神療法において生育史的、対象関係論的なアプローチは避け⁶⁾、「今、ここで」の問題解決を目指して、不安な時の対処法や、職場復帰のプログラムなど現実的な話し合いをするよう努めた。とくに3回目の入院以降は、基本的には支持的な対応を心がけつつ、「子供の前では取り乱さない」「多少の不調があってもデイケアは休まない」などの約束を確認し、枠組みを設定するよう心がけた。同時に対象の喪失を限定された治療の場で語ること、同じような喪失を抱える仲間と語り合うことは有効と考え、入院、外来を通して集団精神療法に導入した。当院の集団精神療法では、同質性の高いメンバーを選定しており、どのクールでも社会復帰を目指す同年代の男性メンバーが混じっていたことから、著しく退行した姿をみせることは避けられたと思われる。メンバーとの対話から自己理解を深めることができ、両親への恨みは、年老いた母親を気遣う気持ち、老いて亡くなった父親との和解の感情に変化した。また、患者はメンバーを同輩関係として捉えると同時に、グループを愛着のある母親的存在として感じていたようであった。とくに3回目の退院以降、グループに毎回の成長過程を報告し、温かい反応を他のメンバーからもらうことで安心感を確認できたことが、患者の社会復帰に向けての支えになったと考えられた。

文 献

- 1) 笠原 嘉. 薬物療法を補完する小精神療法と社会復帰法. 精神科治療学 2002; 17(増): 79-84.
- 2) 西岡和郎, 尾崎紀夫. うつ病の職場復帰を考慮した精神療法的配慮. 精神療法 2004; 30: 511-7.
- 3) 広瀬哲也. 遷延性うつ病の経過と予後. 精神科治療学 1987; 2: 13-20.
- 4) うつ・気分障害協会編. 「うつ」からの社会復帰ガイド. 東京: 岩波書店; 2004. p.80.
- 5) 市橋秀夫. うつ病の遷延化—治療関係の要因—. 精神科治療学 1987; 2: 37-43.

<Abstract>

A case of prolonged depression with regression in the clinical course on whom the vocational rehabilitation program and group psychotherapy were effective.

by

Yuko KURODA, M.D., Hiroshi ARAKAKI, M.D.,
*Misato MIYAZAKI, M.A., Hidekazu MASAKI, M.D.,
Kazunari OSHIMA, M.D., Akeo KURUMAJI, M.D.,
Ph.D. & Toru NISHIKAWA, M.D., Ph.D.

from

Section of Psychiatry and Behavioral Sciences,
Tokyo Medical and Dental University Graduate
School, Tokyo 113-8519, Japan and *Department of
Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University,
Medical Hospital, Tokyo, Japan.

Here we report a case of a middle-aged man with prolonged depression. After treatment with psychotropic drugs as well as modified electroconvulsive therapy, he only reached partial remission. He often showed an unstable state with anxiety, agitation and regression. Thereafter, an approach of group psychotherapy and a programmed vocational rehabilitation enabled him to attain full remission two years after the onset. We describe the clinical course including psychotherapy and rehabilitation process.

* * *

Neuroanatomical and Molecular Changes in Stress Responses During Early Life: Implications for Stress Disorders

Toru Nishikawa, Akeo Kurumaji, Takashi Ito, Asami Umino, and Sumikazu Ishii

1. Introduction

Clinical observations have indicated that the symptoms and course of stress disorders including posttraumatic stress disorder (PTSD) vary with the developmental stages (Amaya-Jackson, 1995; 2000; McDermott and Palmer, 2002). For instance, childhood delayed-onset PTSD symptoms have often been described in victims of severe physical abuse, sexual abuse, or both (Amaya-Jackson 2000). These differences between the child and adult periods appear to be associated with the ontogenetic development of the stress responses that compose a major defense and adaptation system to environmental stimuli. Therefore, clarifying the neuronal and molecular basis of the age-related changes in stress responsive systems should lead to a better understanding of the pathophysiology of and to a novel therapy for stress-related disorders. However, little effort has so far focused on these developmental aspects.

From this point of view, it is of interest to note that infant rats aged from about 2 to 14 days show an extremely low adrenocortical response to some systemic stressors (Fig. 1; Sapolsky and Meaney 1986; Vazquez 1998). This stress hyporesponsive period could reflect the ontogeny of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis or its regulatory neuron circuits (Sapolsky and Meaney 1986; Vazquez 1998). Postnatal development of the hippocampal glucocorticoid and mineral corticoid receptors has indeed been shown to play a substantial role in the postnatal shift in the stress-induced adrenocortical response (Vazquez 1998). It is also suggested that the alterations in the stress responses of the HPA axis could result from the maturation processes of the neuron networks and molecular cascades of a distinct stress responsive system until a certain developmental period around postnatal day 14. The matured system might contain the particular brain regions and substrates that could exhibit a developmentally regulated response to a stressor (Nishikawa et al. 1993).

To test this hypothesis, we investigated the effects of a pharmacological stressor,

Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

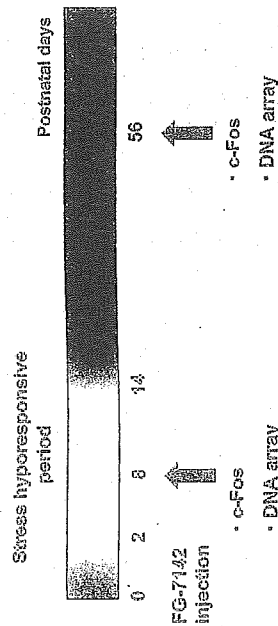


Fig. 1. Schematic representation of the postnatal development of adrenocortical responses to systemic stressors. The stress hyporesponsive period should be noted. The arrows indicate the postnatal days for the experiments that examined the regional and developmental differences in the gene expression following a pharmacological stressor, FG-7142. *c-Fos*, *c-Fos* immunostaining as a brain activity mapping; *DNA array*, exploring developmentally regulated stress-responsive transcripts using a DNA array technique.

N-methyl- β -carboline-3-carboxamide (FG-7142), on the regional brain activity in infant and adult rats by monitoring the *c-fos* gene expression as the *c-Fos* immunoreactivity in brain slices (Morgan and Curren 1991). Moreover, we have explored the molecules that would respond differently to a stressor by applying a DNA array technique to the brain of the developing rats treated with an acute FG-7142 injection.

We have chosen FG-7142 as the psychological stressor, because (1) it has been widely documented that FG-7142 causes anxiety in humans and experimental animals (Adamec 2000; Sarter et al. 2001; Thiebot et al. 1988), and (2) like various types of stressors, FG-7142 has also been reported to produce the selective activation of mesocortical dopaminergic transmission (Bradberry et al. 1991; Deutch et al. 1991; Tani and Roth 1985), to increase the plasma corticosterone levels (Pellow and File 1985) and the central noradrenalin release (Nakane et al. 1994). The observations from *in vitro* studies showed that FG-7142 acts at the benzodiazepine site of the γ -amino butyric acid A (GABA_A) receptor as a partial inverse agonist (Sarter et al. 2001), and the anxiolytic and antistress property of the benzodiazepine receptor agonists (Fernandez-Teruel et al. 1991; Luddens and Korpi 1995) indicate that these behavioral and biochemical influences of FG-7142 may be associated with a reduced tone of brain GABA neurotransmission. The relevance of FG-7142 to stress disorder research seems to be further supported by recent clinical studies indicating the involvement of disturbed GABAergic transmission in the pathophysiology of PTSD (Fujita et al. 2004; Bremner et al. 2000).

2. Developmental Changes in Stress-Responsive Neuronal Systems in the Rat Brain Revealed by Brain Activity Mapping with *c-Fos* Immunostaining

To clarify the possible differences in the brain stress-responsive systems between the stress hyporesponsive period and adulthood, *c-Fos* immunostaining, as a brain activity mapping, was performed 2 h after an acute and systemic injection of FG-7142 (10, 20, and 40 mg/kg, intraperitoneally (i.p.)) or vehicle in the 8-day-old infant rats and the 56-day-old young adult rats (see Fig. 1). The rats were transcardially perfused under pentobarbital anesthesia (40 mg/kg, i.p.) with physiological saline followed by 4% paraformaldehyde (Umino et al. 1995). Immunocytochemistry was achieved on free-floating coronal sections as previously described (Umino et al. 1995). The density of nuclei stained by the anti-*c-Fos* antiserum in the pyriform cortex, neocortex, lateral septum, lateral habenular nucleus, paraventricular nucleus of the thalamus, retrosplenial cortex, and the central and medial nucleus of the amygdala (Swanson 1998) were quantified by counting the number of immunoreactive nuclei per unit area (Kurumaji et al. 2003).

In the adult rats, in agreement with the previous report, a sparse or marked expression of the *c-Fos*-like immunoreactivity was observed in the various brain areas after vehicle (Deutch et al. 1991; Umino et al. 1995; Sato et al. 1997; Singewald et al. 2003) or FG-7142 (Deutch et al. 1991; Singewald et al. 2003) injection, respectively, at the level of the rostral striatum and hippocampus (Fig. 2). The acute administration of FG-7142 (20 mg/kg, i.p.) produced a dense nuclear *c-Fos*-like immunoreactivity in the forebrain areas including the pyriform cortex, layers II–VI of the frontal cortex, amygdala nuclei, paraventricular nucleus of the thalamus, and anterior cingulate and retrosplenial cortex (Fig. 2). In other regions, such as the lateral habenula, and lateral septum, a moderate expression of the proto-oncogene product was detected (Fig. 2). Low or sporadic *c-Fos* immunostaining was seen in the hippocampus, striatum, and layer I of most of the neocortical areas. Although 40 mg/kg induced more *c-Fos*-like immunoreactivity than 10 and 20 mg/kg, a similar overall distribution pattern of the *c-Fos*-positive brain cells was observed among the three doses of FG-7142.

In the infant rats at postnatal day 8, 20 mg/kg of FG-7142 failed to cause an apparent increase in the *c-Fos*-like immunoreactivity in layers I–VI of the frontal, cingulate and retrosplenial cortex, lateral habenula, and medial nucleus of the amygdala, but induced a moderate expression of the gene product in the lateral septum (Fig. 2). In contrast, a similar pattern of *c-Fos* immunoreactivity was observed in the pyriform cortex, thalamic paraventricular nucleus, and central nucleus of the amygdala between the adult and infant rats following the FG-7142 administration (Fig. 2). In the striatum, the anxiogenic drug produced a patchy and diffuse pattern of *c-Fos* induction in the infant and adult period, respectively.

These findings demonstrate the regional variation in the postnatal development of the expression patterns of FG-7142-induced *c-Fos* in the rat forebrain. There was

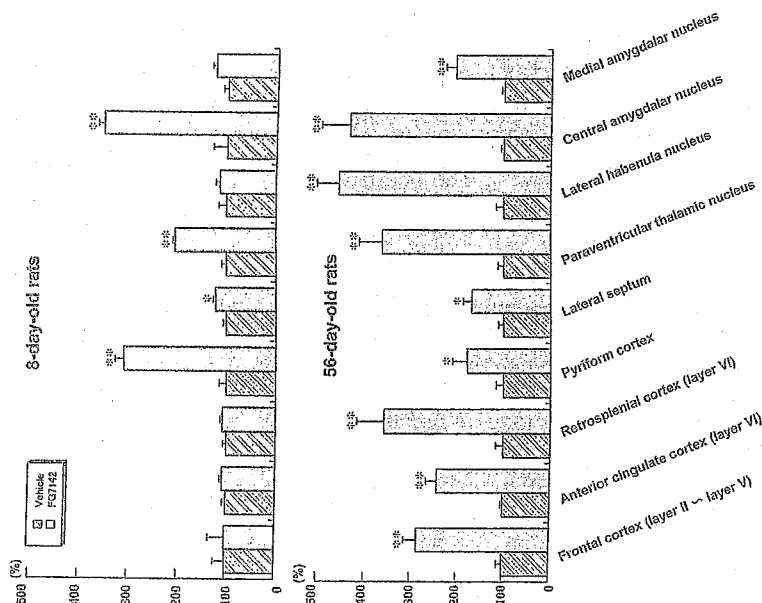


Fig. 2. The density of brain cell nuclei expressing c-Fos-like immunoreactivity in the forebrain of rats at postnatal days 8 and 56 after the systemic administration of FG 7142 (Kunumaji et al. 2003). The rats were treated with FG 7142 (20 mg/kg, i.p.) or vehicle and were perfused 2 h thereafter. The density is expressed as the number of c-Fos-positive cell nuclei per square millimeter. Data are the mean \pm SEM obtained from three to eight animals and expressed as percentages of the respective control mean values which are: 8-day-old rats; frontal cortex, 18.7; anterior cingulate cortex, 92.0; retrosplenial cortex, 92.7; pyriform cortex 88.0; lateral septum, 105.3; paraventricular thalamic nucleus, 111.6; lateral habenular nucleus, 46.0; central amygdalar nucleus, 61.3; medial amygdalar nucleus, 91.3; 56-day-old rats; frontal cortex, 84.0; anterior cingulate cortex, 83.7; retrosplenial cortex, 85.0; pyriform cortex 96.7; lateral septum, 130.6; paraventricular thalamic nucleus, 76.8; lateral habenular nucleus, 29.0; central amygdalar nucleus, 51.4; medial amygdalar nucleus, 84.2. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ as compared with the retrospective vehicle-treated controls

a marked difference in the distribution and density of the FG-7142-induced nuclear c-Fos in the neocortex including the cingulate and retrosplenial cortex (mesocortex), lateral habenula, lateral septum, and medial nucleus of the amygdala between the stress hyporesponsive period and young adult period, while the c-Fos expression pattern remained rather constant in the pyriform cortex, paraventricular nucleus of the thalamus, and the central nucleus of the amygdala.

Based upon the adult c-Fos expression pattern, it can be postulated that the brain regions influenced by FG-7142 may be connected to the stress response systems. Thus, like the FG-7142 injection, systemic stresses such as noxious stimulation and hyperosmotic stress, but not processive stresses including immobilization (Senba and Ueyama 1997), induce a robust c-Fos expression in the central nucleus of the amygdala. Moreover, all four of these stressors increase the gene product in the cingulate cortex, lateral septum, medial nucleus of the amygdala, and paraventricular nucleus of the thalamus in adult rats.

The dramatic shift from the infant to adult pattern of c-Fos induction by FG-7142 could accordingly reflect the development and maturation of a stress-responsive information processing system, and be the basis for the apparent differences in behavioral modification by the anxiogenic drug between the infant and adult periods. In our experiments, the systemic injection of 20 mg/kg of FG-7142 (i.p.) caused a slight locomotor stimulation and discontinuous sniffing and rearing without overt ataxia and convulsion in the young adult rats (postnatal day 56), but exhibited sedative, hypoactive and less interactive effects on the infant rats (postnatal day 8) (Kunumaji et al. 2003). The neuroanatomical data indicating that the prefrontal cortex, lateral septum, and medial amygdala send hypothalamic efferents to the paraventricular nucleus of the hypothalamus that regulates stress responses of the HPA axis (Herman and Cullinan, 1997; Herman et al. 2002) buttress the idea that the much lower c-Fos induction by FG-7142 in these origin areas of hypothalamic projections in the infant rats as compared with the adult rats would, at least in part, be associated with the infant hyporesponsiveness of the HPA axis to stress. In terms of the ontogenic changes in the lateral habenular c-Fos expression after the anxiogenic injection, it should be noted that interruption of the habenular efferent pathway at the level of the fasciculus retroflexus at either 3 or 70 days of age affected the stress-related anxiety (elevated plus-maze test) and activity levels (locomotion and grooming in open-field test) in different ways (Murphy et al. 1996). This experiment suggests that the habenula might play distinct roles in modification of the stress response system as a function of age (Murphy et al. 1996).

3. Exploration of Developmentally Regulated Stress-Responsive Transcripts in the Rat Neocortex

The present brain activity mapping data indicate the presence of the mature or adult-type information processing system specifically related to a type of stress including

FG-7142. This system may, at least, implicate the neocortex, because the brain region exhibits the most prominent alterations in the c-Fos induction pattern between the infant and adult periods. It is also postulated that the molecular cascade of the matured system may contain the genes that show a stress-induced change in their neocortical expression during the adulthood, but not during the infant period. Therefore, we have performed in the neocortex of the male C57BL mice, a DNA microarray technique [the Mouse cDNA microarray (Agilent)] to isolate the candidate genes that are differentially expressed between postnatal days 8 and 56 at 1 h after the systemic administration of FG-7142 (20 mg/kg, i.p.) (Kurumaji et al. 2005).

Equal amounts of total RNA prepared from the neocortex (the dorsal part of the cerebral cortex divided along the rhinal fissure) of the individual rats of every experimental group using the Qiagen RNeasy Midi System (Qiagen, Valencia, CA, USA) were pooled. Twenty micrograms of the pooled total RNA was reverse transcribed using the oligo dT12-18 primer and aminoallyl-dUTP. The synthesized cDNA was labeled by reaction with dye, NHS-ester Cy3 (the vehicle-treated sample) or NHS-ester Cy5 (the FG 7142-treated sample) (Hughes et al. 2001). The labeled cDNA was applied to the DNA microarray (Mouse cDNA Microarray, Agilent). After washing, the microarray was scanned on a microarray scanner (ScanArray 5000, GSI Lumonics) and the image was analyzed using software (QuantArray, GSI Lumonics). The signal intensity of each spot was calibrated by subtraction of the intensity of the negative control, and was normalized to the global value of all the genes provided on the membranes. The expression of a gene on a specific spot was considered as relevant if the signal intensity was greater than twice the SD of the background.

In the DNA microarray experiments, we found eight developmentally regulated FG-7142-responsive genes, designated as axg 6-13 (anxiogenic responsive transcript 6-13), that met the following criteria for the candidate molecules associated with a matured stress system: (1) the signal intensity of spot labeled by Cy3 (vehicle-treated sample) was more than 500 and the calculated expression ratio of Cy5/Cy3 was greater than two or less than 0.5 in the adult animals, and (2) there were no differences in the hybridization signals between the vehicle-treated controls and the FG-7142-injected animals. No down-regulated genes by FC-7142, which exhibited a spot signal intensity less than 0.5, were observed in the adult neocortex. Further studies by the quantitative real-time RT-PCR method using the LightCycler system (Roche, Penzberg, Germany) revealed that FG 7142 induced a statistically significant increase in the rates of the mRNA levels of each of these eight genes to those of the housekeeping gene, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) (Robbins and McKinney 1992), in the mouse neocortex on postnatal day 56, but not day 8. The neocortical expression of axg6, axg7, and axg8 were also upregulated by immobilization stress and another anxiogenic factor, yohimbine, in the 56-day-old mice.

The differential regulations of these eight transcripts by the anxiogenic drug between the stress hyporesponsive period and maturity suggest that mammalian brains might process the information from the stress stimuli by the distinct sets of molecules between the two stages of postnatal development. Moreover, the eight anxi-

genic-responsive transcripts could be novel members of the molecular cascades involved in the stress responses, because none of these transcripts have so far been reported to be responsive to any kind of stress.

4. Clinical Implications

Our studies presented here demonstrate the marked neuroatomical and molecular changes in stress responses during early life. The developmental changes suggest that stressor-specific neuron circuits and signaling pathways may mature at the possible critical period between the stress hyporesponsive period and the adult period in mammalian brains and the acute and long-term effects of stresses on behavior should change across the critical period. It is proposed that a similar developmental mechanism could underlie the age-related transfigurations of the psychiatric symptoms and their courses of PTSD and other stress disorders in humans. This view also suggests the necessity of the development-regulated therapy for these mental dysfunctions. Therefore, the developmentally regulated FG-7142-responsive genes and/or their protein products would be implicated in the pathophysiology of a group of stress disorders and be suitable targets for the development of a novel and age-directed treatment or prophylaxis for these illnesses.

Acknowledgments. The authors thank Ms. M. Kurita for preparing this manuscript. This work was partly supported by a Research Grant from the Ministry of Health and Welfare (Japan), and Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture (Japan).

References

- Adamec RE (2000) Evidence that long-lasting potentiation of amygdala efferents in the right hemisphere underlies pharmacological stressor (FG-7142) induced lasting increases in anxiety-like behaviour: role of GABA tone in initiation of brain and behavioural changes. *J Psychopharmacol* 14:323-339
- Amaya-Jackson L (1995) Post-traumatic Stress Disorder in Adolescents: Risk Factors, Diagnosis, and Intervention. *Adolesc Med* 6:251-270
- Amaya-Jackson L (2000) Posttraumatic stress disorder in children and adolescents. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds) Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, vol 1. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 2763-2769
- Bradberry CW, Lory J D, Roth RH (1991) The anxiogenic beta-carboline FG 7142 selectively increases dopamine release in rat prefrontal cortex as measured by microdialysis. *J Neurochem* 56:748-752
- Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS (2000) Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatr* 157:1120-1126
- Deutch AY, Lee MC, Gillham MH, Cameron DA, Goldstein M, Iadarola MJ (1991) Stress

- selectively increases fos protein in dopamine neurons innervating the prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 1:273-292
- Fernandez-Teruel A, Escorriuela RM, Tobena A, Driscoll P (1991) Stress and putative endogenous ligands for benzodiazepine receptors: the importance of characteristics of the aversive situation and of differential emotionality in experimental animals. *Experimentia* 15:1051-1056
- Fujita M, Southwick SM, Denucci CC, Zoghbi SS, Dillon MS, Baldwin RM, Bozkurt A, Kugaya A, Verhoeff NP, Seibyl JP, Innis RB (2004) Central type benzodiazepine receptors in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiat* 56:95-100
- Herman JP, Cullinan WE (1997) Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20:78-84
- Herman JP, Tasker JG, Ziegler DR, Cullinan WE (2002) Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: glutamate-GABA connections. *Pharmacol Biochem Behav* 71:457-468
- Hughes TR, Mao M, Jones AR, Burchard J, Marton MJ, Shannon KW, Lefkowitz SM, Ziman M, Schefter JM, Meyer MR, Kobayashi S, Davis C, Dai H, He YD, Stephanianis SB, Cavet G, Walker WL, West A, Coffey E, Shoemaker DD, Stoughton R, Blanchard AP, Friend SH, Linsley PS (2001) Expression profiling using microarrays fabricated by an ink-jet oligonucleotide synthesizer. *Nat Biotechnol* 19:342-347
- Kurunaji A, Ito T, Umino A, Ishii S, Nishikawa T (2005) Novel candidate genes for stress responses in the brain. *Bulletin of Japanese Society for Neurochemistry* 44:169 (Abstract)
- Kurunaji A, Umino A, Tanami M, Ito A, Asakawa M, Nishikawa T (2003) Distribution of anxiogenic-induced c-Fos in the forebrain regions of developing rats. *J Neural Transm* 110:1161-1168
- Luddens H, Korpi ER (1995) Biological function of GABA/benzodiazepine receptor heterogeneity. *J Psychiatr Res* 29:77-94
- McDermott BM, Palmer LJ (2002) Postdisaster emotional distress, depression and event-related variables: findings across child and adolescent developmental stages. *Aust NZ J Psychiatry* 36:754-761
- Morgan JL, Curran T (1991) Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of inducible proto-oncogenes fos and jun. *Ann Rev Neurosci* 14:421-451
- Murphy CA, DiCamillo AM, Haun F, Murray M (1996) Lesion of the habenular efferent pathway produces anxiety and locomotor hyperactivity in rats: a comparison of the effects of neonatal and adult lesions. *Behav Brain Res* 81:43-52
- Nakane H, Shimizu N, Hori T (1994) Stress-induced norepinephrine release in the rat prefrontal cortex measured by microdialysis. *Am J Physiol* 267:R1559-1566
- Nishikawa T, Umino A, Kashiwa A, Ooshima A, Nomura N, Takahashi T (1993) Stimulant-induced behavioral sensitization and cerebral neurotransmission. In: Toru M (ed) *Neurotransmitters in neuronal plasticity and psychiatric disorders*. Excerpta Medica, Tokyo, pp 53-62
- Pellow S, File SE (1985) The effects of putative anxiogenic compounds (FG 7142, CGS 8216 and Ro 15-1788) on the rat corticosterone response. *Physiol Behav* 35:587-590
- Robbins M, McKinney M (1992) Transcriptional regulation of neuromodulin (GAP-43) in mouse neuroblastoma clone N1E-115 as evaluated by the RT/PCR method. *Brain Res Mol Brain Res* 13:83-92
- Sapolsky RM, Meaney MJ (1986) Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Res*

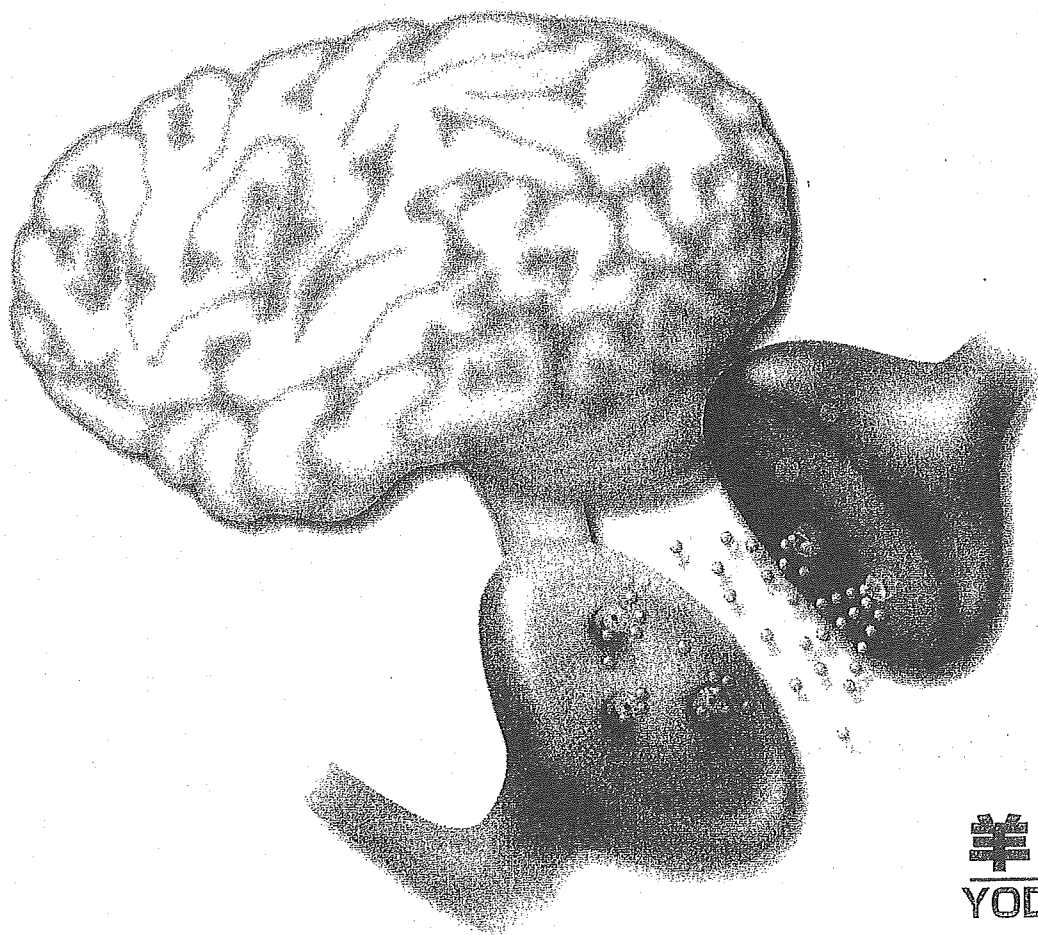
396:64-76

- Sarter M, Bruno JP, Bernson GG (2001) Psychotogenic properties of benzodiazepine receptor inverse agonists. *Psychopharmacology (Berl)* 156:1-13
- Sato D, Umino A, Kaneda K, Takigawa M, Nishikawa T (1997) Developmental changes in distribution patterns of phencyclidine-induced c-Fos in rat forebrain. *Neurosci Lett* 239:21-24
- Senba E, Ueyama T (1997) Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. *Neurosci Res* 29:183-207
- Singewald N, Salchner P, Sharp T (2003) Induction of c-Fos expression in specific areas of the fear circuitry in rat forebrain by anxiogenic drugs. *Biol Psychiat* 53:275-283
- Swanson LW (1998) *Brain maps: structure of the rat brain*, 2nd edn. Elsevier, Amsterdam, p 267
- Tam SY, Roth RH (1985) Selective increase in dopamine metabolism in the prefrontal cortex by the anxiogenic beta-carboline FG 7142. *Biochem Pharmacol* 34:1595-1598
- Thiebot MH, Soubrie P, Sanger D (1988) Anxiogenic properties of beta-CCE and FG 7142: a review of promises and pitfalls. *Psychopharmacology (Berl)* 94:452-463
- Umino A, Nishikawa T, Takahashi K (1995) Methamphetamine-induced nuclear c-Fos in rat brain regions. *Neurochem Int* 26:85-90
- Vazquez DM (1998) Stress and the developing limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology* 23:663-700

改訂
第2版

脳神経科学 イラストレイテッド

編集／森 寿 (富山大学大学院医学系研究科)
真鍋俊也 (東京大学医科学研究所)
渡辺雅彦 (北海道大学大学院医学研究科)
岡野栄之 (慶應義塾大学医学部)
宮川 剛 (京都大学大学院医学研究科)



羊土社
YODOSHA

5 神経栄養因子 (武井延之)			204
ニューロトロフィン	205	神経栄養因子受容体からのシグナル伝達	208
ニューロトロフィン受容体 Trk	206	神経栄養因子の臨床応用	209
ニューロトロフィンの作用	207		
6 脳の高次機能			211
1 視覚の神経表現 (谷藤 学)			212
経路・領域	213	電気的表現	216
2 視覚の計算理論 (西田真也)			220
視覚情報処理の特性	220	立体視	222
形態視	221	運動視	224
3 運動におけるパターン生成の神経機構 (柳原 大)			226
歩行運動に関わる神経制御系	227	歩行の適応制御の数理的モデル	230
歩行運動中に加えられた外乱に対する適応	228	運動のパターン化の役割	231
4 嗅覚 (花 秀人)			233
個体認知の機能的な意義	234	鋤鼻系	235
個性をコードする匂い遺伝子	234	鋤鼻系における個性のコーディング	236
5 情動, 動機づけ (小川園子)			240
情動の脳神経機構	241	攻撃行動	242
恐怖	241	性行動	244
6 記憶と学習 (遠藤昌吾)			247
記憶の分類	247	記憶の座	255
学習の分類	249	記憶の分子機構の解明	255
健忘症と記憶	251		
7 複雑系としての脳 (合原一幸)			257
複雑系研究とその背景	257	脳の複雑系モデリング	261
複雑系の典型例 — 脳	259	カオスニューラルネットワークと情報処理	264
8 遺伝子と行動 (宮川 剛, 高雄啓三)			267
行動の傾向は遺伝するのか?	268	遺伝子特定の研究方法	269
行動の遺伝のしかた	268		
7 神経・精神疾患の分子機構			275
1 統合失調症 (西川 徹)			276
統合失調症の臨床的・生物学的特徴	277	分子遺伝学的解析	281
神経伝達障害	278	神経回路異常と神経発達障害仮説	282

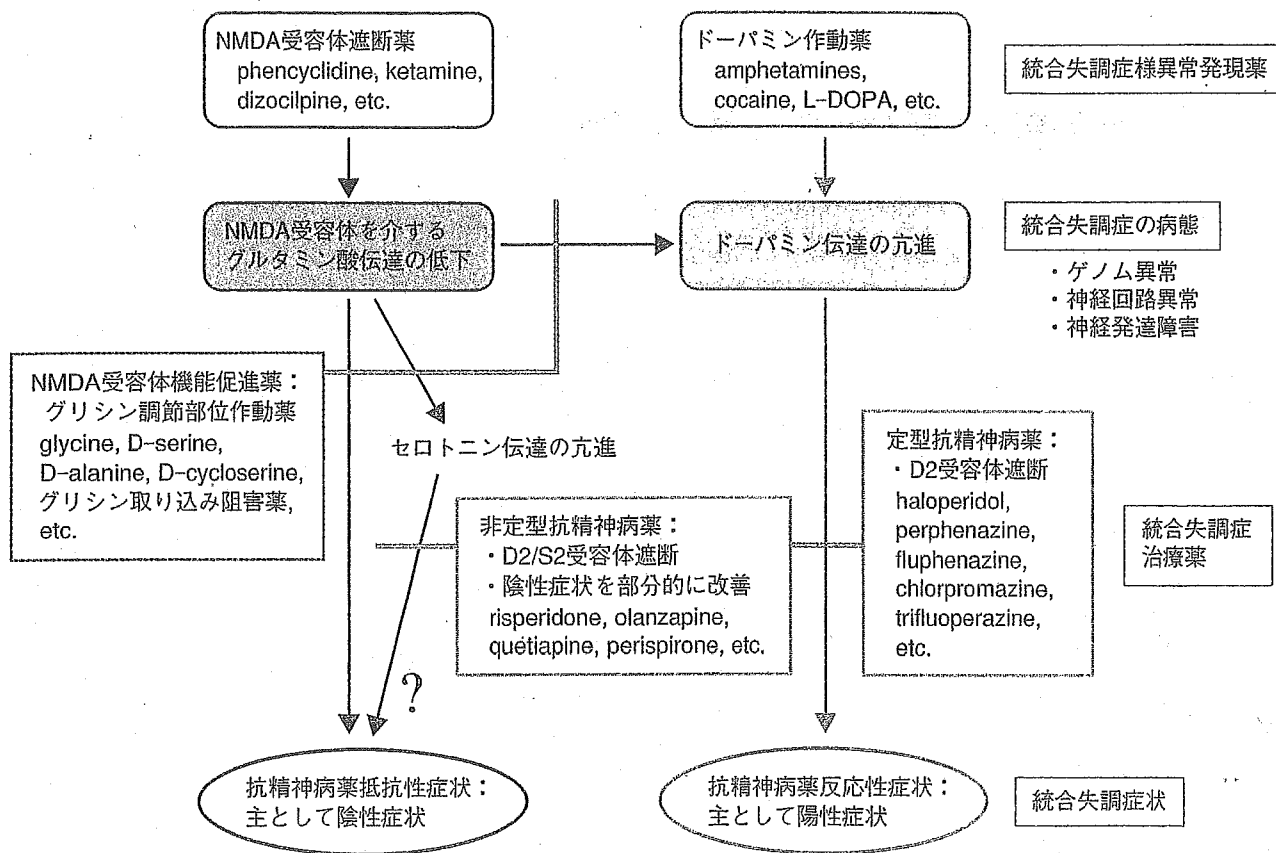
統合失調症

統合失調症は、思春期・青年期を中心に0.8%の高率で発症し、陽性症状と陰性症状に大別される多彩な精神症状を呈する。しかし、脳に明らかな神経病理学的変化は見出されず、原因となる分子異常は未だ不明であり、多因子性で原因の異なる複数の疾患からなる（異質性）と推測されている。治療薬や統合失調症様症状発現薬の作用からみると、脳内のドーパミン伝達亢進

およびNMDA受容体を介するグルタミン酸伝達の低下が強く示唆される。分子遺伝学的解析では、dysbindinやneuregulin 1遺伝子との関連が最も注目されている。さらに、神経発達障害やオリゴデンドロサイトの異常を基盤とする可能性を支持する所見もあり、本症の分子病態を総合的に理解するため、遺伝子操作動物も取り入れた複合的なアプローチが試みられている。

概念図

薬理的所見に基づいた統合失調症状の発現機序（仮説）



統合失調症では原因となる分子異常が未だ同定されていないが、薬理的所見にもとづいて、図のような症状発現機構が考えられている。——は、治療薬の作用点を示す（図7-2および図7-3も併せて参照）。ドーパミン（DA）作動薬および遮断薬と、NMDA受容体の遮断薬およびグリシン調節部位に作用する機能促進薬の作用を比較すると、DA伝達の亢進は主として陽性症状に、NMDA受容体を介するグルタミン酸（Glu）伝達の低下は陽性・陰性双方の発現に関与すると推察される。NMDA受容体の機能低下は、二次的にDA伝達を亢進させるため、陽性症状が出現することと矛盾しない。NMDA受容体機能促進薬が陰性・陽性双方の症状を改善する可能性については、臨床的検証が不十分である。セロトニン伝達系の陰性症状への関与は、陰性症状を部分的に改善する薬物がS2型セロトニン受容体を強く遮断することや、NMDA受容体遮断薬投与後のセロトニン放出増加等により支持されるが、さらに検討が必要である（？マーク）。以上の仮説は、統合失調症の分子異常が、必ずしもDAやGluの伝達系内に限局することを意味せず、本症の異質性も考え合わせると、これらの制御系を含めて複数見出される可能性がある。これは、本症に関するゲノム、神経回路および神経発達障害の研究結果からも支持されている。

表 7-1 DSM-IVにおける統合失調症の診断基準

- A. 特徴的症狀
- (1) から (5) の症狀のうち 2 つ以上、治療が成功した時を除き、おのおのは 1 ヶ月以上の期間ほとんどいつも存在
 - (1) 妄想
 - (2) 幻覚
 - (3) まとまりのない会話 (例えば頻繁な脱線または減裂)
 - (4) ひどくまとまりのないまたは緊張病性[§]の行動
 - (5) 陰性症狀: 感情の平板化, 思考の貧困または意欲の欠如
- B. 社会的または職業的機能の低下
- C. 期間: 少なくとも 6 ヶ月持続
- D. 失調感情障害と気分障害の除外
- E. 物質や一般身体疾患が原因となるものを除外
- F. 自閉性障害や他の広汎性発達障害の既往がある時は、顕著な幻覚や妄想が 1 ヶ月以上存在

DSM-IVはアメリカ精神医学会が作成し、国際的に広く用いられている診断基準。

[§]緊張病性の行動: ①カタレプシーまたは昏迷として示される無動症, ②過剰な運動活動性, ③極度の拒絶症, ④奇妙な随意運動 (常同運動, 顕著なしかめ面ほか), ⑤反響言語または反響動作

11 統合失調症の臨床的・生物学的特徴

統合失調症 (schizophrenia) は、思春期から青年期前半を中心に 0.8% の高率で発症し、慢性化しやすい重大な障害である。治療薬 (抗精神病薬) に抵抗する症状のため、現在もわが国だけでも 20 万人以上が入院生活を余儀なくされている。長期的予後調査によると、抗精神病薬が導入された後も、症状がほとんど見られなく例は 3 割に満たない。

本症では、思考、知覚、感情、意欲などの脳機能が広汎に障害され、多彩な精神症状が出現する。これらの症状は一般に、陽性症状と陰性症状に分類される (概念図)。陽性症状は、妄想、幻覚、統制を欠いた行動・興奮など、発症すると新たに産出されたように見える異常をさす。陰性症状は、健常時の諸機能が減弱・脱落する異常を意味し、会話・思考内容の貧困化、感情鈍麻 (感情表出の平板化と不調和)、意欲の減退・引きこもり (目的指向的な行動の低下) 等を含む。

このように特徴的な精神機能異常が認められるにもかかわらず、脳における明らかな変性、炎症、その他の神経病理学的変化は見出されていない。近年、脳機能画像所見、眼球運動、prepulse inhibition 等の臨床生理学的検査における健常者との差異が注目されているが、生物学的マーカーは確立されておらず、臨床症状とその持続を指標とした国際的な基準によって診断されている (表 7-1)。また、症状、経過、治療反応性等から見ると、原因の異なる複数の疾患から構成されていると推測される (異質性)。

統合失調症は孤発性だけでなく家族性に発症することがあり、遺伝子を多く共有するほど一致して発症する確率が高くなる現象が知られている (図 7-1)。また、養子の研究からも、環境因よりも遺伝的背景の方が統合失調症の発症に大きな役割を果たすことが報告され、本症では、遺伝的要因の関与が確実視されている。しかし、一卵性双生児でも 4~6 割は一方の同胞は発症せず、メンデル遺伝に従う単一遺伝子疾患ではなく多因子疾患と推測されている。このため、分子遺伝学的解析は難航しており、統合失調症に特異的なゲノム異常は未発見である。

一方、精神神経疾患の病因・病態の解明には、死後脳の分析が欠かせないが、統合失調症では長期服薬の影響を除外し難い点が、疾患特異的な変化にアプローチするうえでの大きな問題となっている。

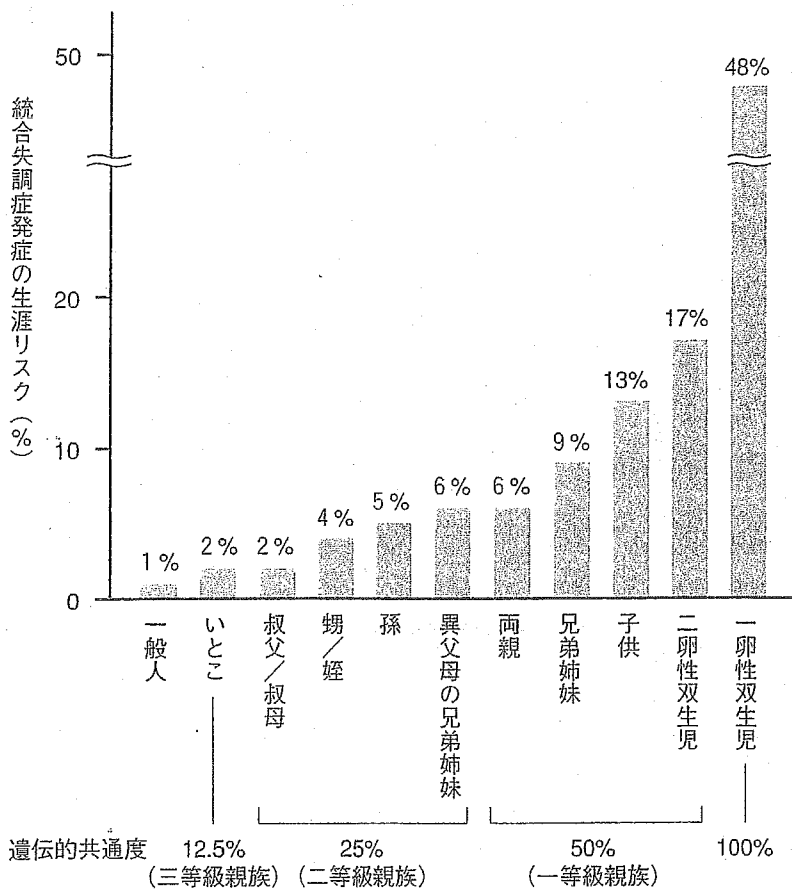


図7-1 遺伝的共通度と統合失調症発症の一致率との関係

Gottesmanの研究結果では (Schizophrenia Genetics, W. H. Freeman, New York, 1991), 遺伝子を共有する割合が高い関係であるほど統合失調症の発症に関する一致率が高いことがわかる。「心の病気と分子生物学—生物学的精神医学の新展開」(Barondes, S. H. 著/石浦章一, 丸山敬訳), 日経サイエンス社, 1994より p.134の図を改変

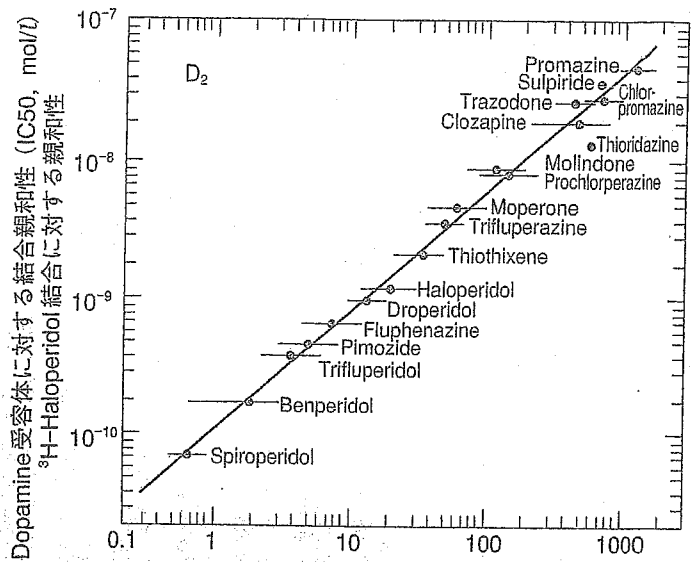
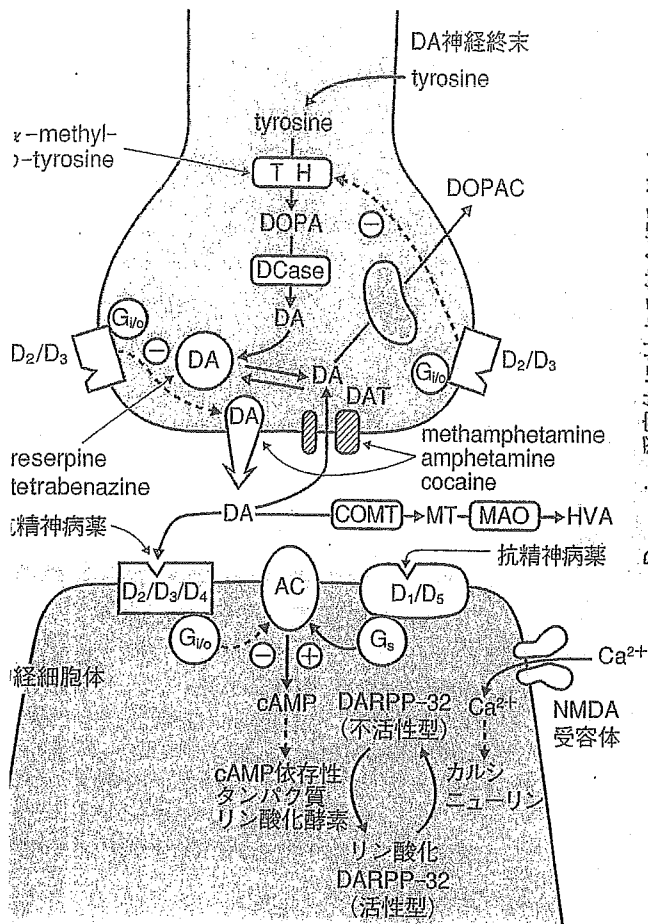
2 神経伝達障害

統合失調症の分子病態として、現在、最も一般的に受け入れられているのは、本症の治療薬や統合失調症様異常発現薬に関する薬理学的研究に基づいた、脳内のドーパミン (DA: dopamine) およびグルタミン酸 (Glu: glutamate) 伝達系の障害の可能性である。

1) ドーパミン伝達の亢進

1952年に、クロルプロマジンの統合失調症状改善作用が発見されて以来、多くの異なった化学構造をもつ抗精神病薬が開発・導入されてきた。これらの薬物はいずれも、臨床力価に比例した強力なD2型DA受容体遮断作用をもつことが明らかにされた(図7-2)。また、amphetamine類(覚せい剤), cocaine, L-DOPA (L-3, 4-dihydroxyphenylalanine) その他のDA作動薬は、統合失調症ではないヒトにしばしば本症と区別が難しい幻覚・妄想状態を引き起こす(概念図, 図7-2)。さらに、症状が目立たなくなった状態の統合失調症患者に、健常者には明らかな精神変調を惹起しない少量のDA作動薬を投与すると、幻覚妄想状態が再燃する。これらの事実から、統合失調症患者の脳では過剰なDA伝達あるいはそれが生じやすい異常が推測されるようになった。ただし、抗精神病薬は陰性症状にはほとんど効果を示さない点は、DA伝達の亢進が主として陽性症状の発現と関係することを示唆している。

死後脳の分析では、多くの研究グループがほぼ一致して、統合失調症における線条体D2受容体数の増加を報告しているのに対して、PETを用いた*in vivo*の測定のひとつが、有意な差異を見出していない(D1受容体については双方の方法とも結果が一致していない)。最近、シナプス間隙のDA量に影響されるD2受容体リガンドを利用したPET研究が行われ(たとえばDA放



統合失調症治療における臨床用量の範囲 (mg/day)

17-2 DA神経伝達と統合失調症関連薬物

A) DA性シナプスの模式図：統合失調症様異常発現薬 (methamphetamine, amphetamine, cocaine)、抗精神病薬およびDA代謝に用いる薬物の標的分子を示した。B) 抗精神病薬は、幻覚・妄想状態を改善するのに要する標準的な一日使用量と、D2型DA受容体遮断力価(受容体への親和性で表してある)がほぼ正比例する(Seeman, P. et al.: Nature, 261: 717-719, 1976, Fig. 1を改変)。こうした相関は、アデニル酸シクラーゼと負の共役をするD2, D3およびD4受容体の遮断作用に共通して見られるが、本酵素と正の共役をするD1およびD5受容体や、その他の神経伝達物質受容体では認められず、抗精神病作用はD2ファミリー受容体の遮断作用を介して発揮されると考えられている。細胞内ではDARPP-32によってDA受容体とNMDA型グルタミン酸受容体(図7-3)のシグナル相互作用をもつと考えられている。AC: adenylylase, COMT: catechol-*o*-methyltransferase, DARPP-32: dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32kD, DAT: dopamine transporter, DCase: aromatic aminoacid decarboxylase, DOPA: L-3, 4-dihydroxyphenylalanine, G_s, G_{i/o}: G protein, HVA: homovanilic acid, MAO: monoamine oxidase, MT: 3-methoxytyramine, TH: tyrosine hydroxylase

出の増加によりリガンド結合が減少), ①少量のamphetamineで誘発される線条体のDA放出は、健常者より統合失調症患者の方が多く、② *α*-methyl-*p*-tyrosineでDA合成を一時的に阻害したときのリガンド結合の増加を指標とした基礎的なDA放出量は、統合失調症患者の方が高いこと等がわかった。以上の所見は、統合失調症患者の脳内DA伝達が亢進していることを支持しているが、抗精神病薬の長期投与の代償的变化である可能性が完全に除外できない。

MEMO

統合失調症の症状は一般に幻覚・妄想等の陽性症状と感情平板化・意欲減退・思考の貧困化等の陰性症状に分類される。統合失調症治療薬である抗精神病薬は陽性症状を改善するが、陰性症状にはほとんど効果を示さない。抗精神病薬の治療効果は主としてD2ファミリーのDA受容体遮断作用を介して発揮される。

7 神経・精神疾患の分子機構